

PUVA TEDAVİSİ İLE İLK ALTI AYDA ALINAN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ümit SOYUER*
Dr. Ekrem AKTAŞ**
Dr. Nejla OYMAKAPI***

ÖZET : PUVA (Oral 8 - metoksipsoralenle birlikte uzun dalga boyunda UVA ışınları) ve/veya UVB psoriasis, vitiligo, alopecia areata, mycosis fungoides gibi birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli deri hastalıkları olan 136 vak'aya fototerapi veya fotokemoterapi uygulanmıştır. Bu makalede PUVA ve UVB tedavisi ile ilk altı ayda alınan sonuçlar sunulmaktadır.

SIX - MONTHS EXPERIENCE WITH PUVA TREATMENT

SUMMARY : PUVA (Oral 8 - methoxypsoralen plus longwave UVA light) and/or UVB is effective in the treatment of many dermatologic disorders such as psoriasis, vitiligo, alopecia areata and mycosis fungoides. 136 cases with various dermatoses were treated by phototherapy or photochemotherapy. We report herein our six-months experience with PUVA and UVB.

KEY WORDS. phototherapy, photochemotherapy

İyonize olmayan elektromanyetik ışınların tek başına veya deri duyarlandırıcı bazı şimik ajanlarla birlikte verilmesi deri hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fotobiyolojik cevap absorbe edilen fotonların total dozuna ve kullanılan ışınların dalga boyuna bağlıdır. Ultraviyole ışınları (UV) dalga boylarına göre üç tiptir : Ultraviyole A (UVA) (320 - 400 nm); Ultraviyole B (UVB) (290 - 320 nm); Ultraviyole C (UVC) (200 - 290 nm) olarak isimlendirilen bu ışınlardan sadece UVA ve UVB tedavide kullanılmaktadır (1).

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Doçenti.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

UVA ile fotosensitize edici psoralen derivelerinin sistemik veya topikal kullanımı son yıllarda çok ilgi toplayan bir tedavi yöntemi olup PUVA tedavisi olarak isimlendirilmektedir. Bu fotokemoterapinin yanısıra UVB ışınları da tedavide kullanılabilir :

Fototerapi ve fotokemoterapinin uygulandığı hastalıkların başında psoriasis (3, 10, 12, 13, 14) ve vitiligo gelmektedir (10, 13). Ayrıca alopecia areata (4, 8), mycosis fungoides (5, 9) gibi deri lenfomalarının çeşitli safhaları, atopik eczama (7), acne vulgaris (13), lichen planus (11), pityriasis rosea (2) gibi çeşitli deri hastalıklarının yanısıra uremic pruritus'da da (6, 15, 16) bu tedavi ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

PUVA tedavisi, bugün dünyada büyük ilgi gören, hakkında takip edilemeyecek kadar çok yayın yapılan ve özellikle psoriasis için en etkin yöntem kabul edilmesine rağmen bazı yan etkileri ve uygulanacak kürün her hastaya göre düzenlenmesini gerektirdiği için bir hekimin ayrıntılı bilgi ve tecrübesini ve hastayı çok yakından takibini gerektiren bir yöntemdir. Bu nedenle biz de ilk altı ayda elde ettiğimiz sonuçları görülen yan etkileri derleyerek hasta seçimi, ilaç ve ışın dozunun belirlenmesi, yan etkilerden koruma gibi konularda daha bilinçli bir yol izleyebilmek umudundayız.

MATERYAL VE METOD : Waldmann 8001 Model PUVA cihazı ile 5 Mayıs 1986 - 5 Kasım 1986 tarihleri arasında fototerapi veya fotokemoterapi uygulanan 136 hasta değerlendirilmiştir.

Bütün hastalar tedaviden önce dermatolojik muayenenin yanısıra göz muayenesi ve laboratuvar incelemesinden geçirilmiştir. 12 yaşın altında, gebe ve diyabetli hastalarla gözünde patolojik bulgu olanlar tedaviye alınmayarak diğer medikal tedaviler tavsiye edilmiştir. PUVA kabinine girerken nevüsler flasterle kapatılmış, dudaklara vazelin sürülmüş ve gözler kenarları kapalı özel koruyucu gözlükle korunmuştur.

Saçlı deri lezyonu olan hastaların saçları mümkün olduğunca kısa kestirilmiştir. Tedavi süresince hastalara başka herhangi bir ilaç almamaları bildirilmiştir. Laboratuvar incelemelerinden A.K.Ş, SGOT ve SGPT ile göz muayenesi üç ay aralıklarla tekrar edilmiş-

tir. Fotokemoterapi uygulanan hastalara ışınlamadan iki saat önce 0.6 mg/kg 8 - Methoxypsoralen (8 - MOP) (Oxsoralen cap. - Gerot firması - Avusturya) verilmiş, ışın tipi, dozu, vak'aların klinik tanısı ve deri pigmentasyonunun derecesine göre seçilmiştir. UVA için genellikle başlangıç dozu 0.5 j/cm², UVB için 0.05 j/cm² olarak verilmiş klinik gidişe göre her seansta veya daha uzun aralıklarla doz artırılmıştır.

PUVA alan hastalara tedaviye girdikleri gün dışarıda 70° renkli camlı gözlük verilerek güneş ışınlarının gözde yapacağı etkiden korunmaya çalışılmıştır.

BULGULAR : Tedaviye alınan 136 hastanın 80 i erkek, 56'sı kadın olup, yaşları 14 - 68 arasında değişmekteydi. Klinik olarak 73 vak'aya psoriasis, 45 vitiligo, 8 alopecia areata ve totalis, diğer 10 hastaya ise lichen planus, pityriasis rosea, acne vulgaris, pruri universalis gibi çeşitli tanılar konulmuştur. Sonuçlar hastalık gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirilmiştir :

Psoriasis : Bu gruptaki 73 hastanın 44 ü erkek, 29 u kadın olup, 11 hasta 12 - 18 yaş arasında, 52 hasta 19 - 45 ve 10 hasta 46 yaşın üstünde idi. Hastaların hepsi kronik, diğer tedavilere dirençli olgulardı. Tedavi sonuçları tablo 1 de gösterilmiştir.

TABLO : I PSORİASİS'DE PUVA TEDAVİSİ SONUÇLARI

0 - 10 seans	11 - 20 seans	21 - 40 seans	41 seanstan fazla	
UVA+UVB	UVA+UVB	UVA+UVB	UVA+UVB	
	1	—	1	Tedaviye cevap yok.
3	2	1		Hafif düzelme
		3	1	Orta
	2	10	11	İyi
		15	8	Tam şifa
4	6	5		Tedaviye gelmeyen ve çıkarılanlar

Tam düzelme oranı % 39.6, tedaviye olumlu cevap gelen grup içinde % 76.7; tedaviye düzenli gelmeyen ve tedaviden çıkarılan hastalar değerlendirme dışı bırakıldığı zaman % 96.5 olarak bulundu. Sadece 2 hastanın PUVA tedavisine cevap vermediği (% 3.4) gözlemlendi.

Psoriasisli hasta grubunda erken dönemde kaşıntı ve 8 - MOP kullanımını takiben birkaç saat süren bulantı en sık karşılaşılan yan etkilerdi (Tablo 2). Bir hastada allerjik konjunktivit, bir hastada hafif, ayak bileklerinde lokalize ödem gözlemlendi. Komplikasyonların hiçbirisi tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette olmadı.

TABLO II : Psoriasis'de PUVA Tedavisinde Görülen Yan Etkiler

Total ışın	0-10.5 j/cm ² UVA	11-20 j/cm ² UVA	21-40 j/cm ² UVA	41 j/cm ² UVA
Dozu	0-1.05 j/cm ² UVB	1.5-2 j/cm ² UVB	2.1-4.0 j/cm ² UVB	4.1 j/cm ² UVB
Hafif	26	9	5	1
(E) Orta	13	2	—	—
Şiddetli	4	—	—	—
Hafif	15	7	4	4
(K) Orta	3	1	1	—
Şiddetli	2	—	—	—

(E) : Eritem

(K) : Kaşıntı

Vitiligo : Bu gruptaki 45 hastanın 24 ü erkek, 21 i kadın olup, 14 ü 12 - 18 yaşlar arasında, 16 sı 19 - 45 yaşlar arasında ve 6 sı 46 yaşın üstünde idi. Bu grup hastalara sadece UVA + 8 - MOP verilmiş UVB uygulanmamıştır. Sonuçlar Tablo 3 de gösterilmiştir.

TABLO III : Vitiligo'da PUVA Tedavisi Sonuçları

0-10 senas	1-20 seans	21-40 seans	41 seanstan fazla	Tedaviye cevap yok
1	—	—	—	
3	3	2	1	Hafif düzelme
—	—	4	1	Orta
—	—	11	10	İyi
—	—	1	—	Tam şifa
2	4	2	—	Tedaviye gelmeyen ve çıkartılanlar

Vitiligoda PUVA tedavisine olumlu cevap % 97.2 oranındadır. Tedaviye olumlu cevap veren olguların hastalık süresinin nispeten kısa olduğu, eski vak'aların tedaviye geç ve daha az cevap verdiği gözlenmiştir.

Alopecia areata : Bu gruptaki 6 erkek, 2 kadın hastanın 5 tanesi total, 3'ü ise plak tarzında alopecia areata idi. Bir hastaya 0 - 10 seans, 3 hastaya 21 - 40 seans, 2 hastaya 41 seans fazla PUVA tedavisi uygulandı. Tedaviye cevap vermeyen iki hastanın birine 33 seans, diğerine 38 seans sonra UVB eklenerek kombine tedavi verildi.

Bir hasta tedaviye hiç cevap vermedi; bir hastada hafif lanugo tipi kıllar, üç hastada orta derecede, bir hastada iyi derecede, iki hastada ise tam şifa oldu. İyi ve tam düzelme 41 seansın üstünde tedavi alan hastalarda gözlendi. Bir hastada hafif eritem, iki hastada kaşıntı dışında komplikasyon gözlenmedi.

Diğer dermatozlar : Diğer tedavilere dirençli ve şiddetli iki acne vulgaris ve bir kistik acne'de 10 - 15 seans UVA + UVB ile belirgin düzelme saptandı. Bir Pityriasis rosea da iki seans UVB den sonra tam şifa; 10 seans UVA + UVB alan bir kronik ürtikerli hastada semptomlarda hafifleme oldu. Uremic pruritusu olan üç kronik böbrek hastası 10 seans UVB den orta derecede yararlandı. Esansiyel pruritus universalis'i olan iki hastadan biri 10 seans UVB den sonra tam şifa ile, diğeri tedaviye hiçbir cevap alnamadığı için tedaviden çıkartıldı. Klinik tanıya bağlı olmaksızın görülen komplikasyonlar topluca değerlendirildiğinde elde edilen bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir. Eritem, pigmentasyon ve kaşıntı gibi bilinen komplikasyonların yanısıra bir hastada allerjik konjunktivit, bir hastada lanugo tipi kıllarda artış gözlendi.

İlk üç ayın ve altıncı ayın sonunda olmak üzere iki kez tekrar edilen laboratuvar bulgularında patolojik bir değişiklik saptanmadı.

Nüksler : Psoriasisli hastalardan haftada iki seans tedavi görenlerde tedavi esnasında 7 hastada, haftada 1 alanlardan 3 hastada, 15 günde bir tedavi görenlerden 5 tanesinde, bir hastada tedavi kesildikten üç ay sonra nüks görüldü.

Haftada iki kere tedaviye giren bir vitiligoda ve bir total alopecia'da 21 - 40 seans arasında nüks görüldü. Nüks görülen hastalarda ilaç dozu sabit tutularak seans sayısı veya ışın dozu artırıldı.

TABLO IV : PUVA Komplikasyonlarının Toplu Değerlendirilmesi

	0-10 j/cm ²	0-1 j/cm ²	UVA +	UVA	11-20 j/cm ²	1.1-2 J/cm	UVA +	UVA	21-4.0 j/cm ²	2.1-4.0 j/cm ²	UVA +	UVA	41 j/cm ²	4.1 j/cm ²	UVA +
	UVA	UVB	UVB	UVA	UVA	UVB	UVA	UVA	UVA	UVB	UVB	UVB	UVB	UVB	UVB
Hafif	17	1	26	5	1	9	4	—	5	2	—	—	—	—	1
(E) Orta	9	—	14	1	—	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Şiddetli	1	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hafif	11	—	25	12	1	12	5	—	6	3	—	—	—	—	3
(P) Orta	5	—	5	1	—	9	1	—	4	4	—	—	—	—	1
Şiddetli	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hafif	6	—	15	4	—	7	2	—	4	3	—	—	—	—	4
(K) Orta	—	—	3	—	—	1	—	—	1	1	—	—	—	—	—
Şiddetli	1	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(E) : Eritem
(P) : Pigmentasyon
(K) : Kasıntı

TARTIŞMA : Fototerapinin tarihçesi çok eskilere dayanmakla beraber PUVA tedavisi olarak da isimlendirilen fotokemoterapi 1974 den itibaren kullanılmaya başlanmıştır (12). PUVA yı memleketimizde ilk kez uygulayan ve konu ile ilgili ilk yayını yapan Prof. Dr. A.N. Or'dur (10).

Fotokemoterapide en çok kullanılan psoralen türevi 8 - MOP'dur. Bu ilaç fotoaktif bir madde olup ağızdan alındıktan iki saat sonra epidermiş hücrelerinde maksimum konsantrasyona ulaşır, bu da UVA ışınları tarafından aktive edilerek melanositleri aktive eder (12, 13, 14). Psoriasis lezyonlarında ayrıca DNA sentezini inhibe ederek sadece o deri bölgesinde mitozu yavaşlatmak suretiyle hızlanmış olan turnover süresini kısaltır (12, 13, 14).

PUVA tedavisi gebelikte, diabette, karaciğer hastalıklarında, melanomada, katarakta, SLE, porfiria ve ışığa duyarlandırıcı ilaç kullananlarda (tetrasiklin, fenotiazin, tiazid grubu diüretikler) kontrendikedir.

Bu tedavi yönteminin komplikasyonları ve uzun süreli kullanımlara bağlı malign değişiklikler olabileceği düşünülmüş fakat bugüne değin insanlara uygulanan tedavi dozlarının malignite riskini artırmadığı bildirilmiştir (12, 17).

Psoralen deriveleri UVA ışınları ile birlikte verildiğinde etkili olmaktadır. Rutin olarak muayenehane ve hastahanelerdeki kullanılan ultraviyole cihazları bu uygulama için etkisiz, hatta sakıncalıdır. PUVA tedavisi ancak deriye verilen joule miktarının ve ışın cinsinin belirlenebildiği özel cihazlarla ve sürekli hekim gözetimi altında uygulanmalıdır.

Psoriasis'de PUVA tedavisi ile başarı oranları % 80 - 90 gibi çok yüksektir. Or, PUVA ile tedavi ettiği 108 vak'asında tam iyilik oranını % 50; tedaviye olumlu cevap oranını % 75.92 olarak bildirmektedir (10). Biz kendi vak'alarımızın ilk altı aylık değerlendirmesinde tam düzelme oranını % 39,6, tedaviye olumlu cevap oranını % 76.7 olarak tespit ettik.

Vitiligo'da tedavi süresinin psoriasis'e oranla daha uzun olduğu bildirilmektedir (13). Ortalama 100 seanstan sonra şifa oranını

% 80'e çıktığı, el parmak uçları ve dudak çevresi gibi belirli bölgeler dışında genellikle tatmin edici pigmentasyonun geliştiği kaydedilmektedir (10, 13). Bizim 45 vitiligolu hastamızın sadece bir tanesinde tedaviye cevap alınmamıştır. Bu hastada çocukluğundan bu yana (yaklaşık on yıldır) sağ yanak ve boyunda tek plak halinde vitiligo mevcuttu. 20 seans PUVA tedavisinden sonra plak üzerinde beyaz lanugo tipi kullanma belirlediği halde herhangi bir pigmentasyon gelişmedi. Vitiligolu hastalarımızda 20 seanstan sonra % 56.7 oranında iyi cevap gözlendi.

Alopecia areata'nın multiple plaklı ve total şeklinde PUVA tedavisi ile iyi sonuçlar bildirilmiştir (4, 8). Bizim 8 vak'amızda yaklaşık % 37 oranında olumlu sonuç gözlenmiştir.

Giriş bölümünde değindiğimiz gibi PUVA ve UVB'nin kullanım alanı oldukça geniştir. Bizim hastalarımızda lichen, acne, pityriasis ve prurituslu olgu sayısı az olduğundan şimdilik bu konuyu tartışma dışı bırakıyoruz.

PUVA tedavisinin en sık görülen komplikasyonu eritem, bulantı, kaşıntı, baş ağrısı, halsizlik, ayak şişmesi, tırnak altı kanamaları olarak bildirilmektedir (10, 12, 13, 14). Ancak bu minor yan etkiler çoğu kez tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Bizim hastalarımızda da yan etkiler dolayısıyla tedavi kesilmemiştir. Sadece bir hastamız tedavi esnasında gebe kaldığı için tedaviden çıkarılmış ve gebelik sonlandırılmıştır. Psoralenin teratojenik etkisinin yanısıra göz lensinin proteinleri ile birleşerek ultraviyoleye karşı gözü çok duyarlı hale getirebileceği kaydedilmektedir (10). Biz, tedavi esnasında güneş ışınlarına karşı koruyucu gözlük verdiğimiz hastalarımızda üç ay ara ile yapılan iki göz muayenesinde herhangi bir komplikasyon gözlemedik.

Eritem ve kaşıntı şikayetlerinin genellikle ilk 10 seans esnasında daha fazla olduğu, yirmi seanstan sonra muhtemelen pigmentasyon gelişmesine bağlı olarak bu şikayetlerin azaldığı gözlemlendi.

PUVA tedavisi esnasında veya tedavi kesildikten sonra nüks konusunda ve remisyon süresi konusunda bir genelleme yapmak

çok güçtür. Bu konuda ancak yıllar süren gözlemlerden sonra rakam vermenin doğru olduğu kanısındayız. Ancak PUVA ile ilgili bütün yayınlarda nüks görülen vak'alarda yeniden fotokemoterapi yapılmasının sakıncalı olmadığı, zira gerek ışınların gerekse psoralen derivelerinin birikim özelliği olmadığı ve deride oluşan histopatolojik değişikliklerin de reversibl olduğu bildirilmektedir (13, 17).

İlk altı ayın değerlendirmesini yapmaya çalıştığımız bu incelemeyi sürdürerek her yılın sonunda bulgularımızı yeniden değerlendirmek amacındayız.

Elde ettiğimiz sonuçları şöylece özetleyebiliriz :

- 1 — Psoriasis'de PUVA + UVB ortalama 20 - 40 seanstan sonra belirgin bir düzelme sağlamaktadır.
- 2 — Vitiligo'da olumlu sonuçlar 40 seanstan sonra daha tatmin edici olmaktadır. Hastaların sabırla tedaviyi sürdürmeleri için hekimin bu yönde önceden açıklama yapmasında fayda vardır.
- 3 — Eritem ve kaşıntı gibi yan tesirler genellikle ilk on seans esnasında görüldüğü için bu dönemde doz daha yavaş artırılmalıdır.
- 4 — Lezyonlar tam kontrol altına alınmadan seansların arası uzatıldığı takdirde nüks ihtimali daha fazla olmaktadır. Lezyonlar tam düzeldikten sonra tedrici olarak seanslar seyrekleştirilmelidir. Tedaviye ara verdikten sonra nüks olan hastalarda deri pigmentasyonunun durumuna göre doz yeniden dikkatle ayarlanmalıdır.

K A Y N A K L A R

1. Anderson TF, Waldinger TP, Voorhees JJ : UV - B Phototherapy. An Overview Arch Dermatol 120 : 1502 - 1506, 1984.
2. Arndt KA, Paul BS, Stern RS, et al : Treatment of pityriasis rosea with UV radiation. Arch Dermatol 119 : 381 - 382, 1983.
3. Boer J, Hermans J, Schothorst A, et al : Comparison of Phototherapy (UV - B) and Photochemotherapy (PUVA) for Clearing and Maintenance Therapy of Psoriasis. Arch Dermatol 120 : 52 - 57, 1984.
4. Claudy AL, Gagnaire D : PUVA treatment of Alopecia Areata. Arch Dermatol 119 : 975 - 978, 1983.
5. Gilchrest BA, Parrish JA, Tanenbaum L, et al : Oral photochemotherapy of Mycosis fungoides. Cancer 38 : 683 - 689, 1976.
6. Gilchrest BA, Rowe JM, Brown RS et al : Relief of uremic pruritus treated with ultraviolet light phototherapy. N Eng J Med 297 : 136 - 138, 1977.
7. Goldberg HJ : The uses of PUVA in atopic eczema. Acta Dermatovenereol Supl 92 : 119 - 120, 1980.
8. Lassus A, Kianto U, Johansson E, et al : PUVA treatment for alopecia areata. Dermatologica 161 : 298 - 304, 1980.
9. Niemi KM : PUVA treatment in mycosis fungoides. Dermatologica 158 : 462 - 467, 1979.
10. Or AN : Psoriasis Vulgaris Tedavisinde PUVA Metodu ile elde edilen ilk sonuçlar. IX. Ulusal Dermatoloji Kongresi. E. Ü. Mühendislik Fakültesi Basımevi, İzmir 1984, ss 267 - 280.
11. Ortonne JP, Thivolet J, Sannwald C : Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus. Br J Dermatol 99 : 77 - 88, 1978.
12. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, et al : Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. N Eng J Med 291 : 1207 - 1211, 1974.
13. Parrish JA : Phototherapy and Photochemotherapy of skin diseases. J Invest Dermatol 77 : 167 - 171, 1981.
14. Roenigk HH Jr : Photochemotherapy for psoriasis. A clinical cooperative study of PUVA - 48 and PUVA - 64. Arch Dermatol 115 : 576 - 579, 1979.
15. Shultz BC, Roenigk HH : Uremic pruritus treated with ultraviolet light. JAMA 243 : 1836 - 1837, 1980.
16. Simpson NB, Davidson AM : Ultraviolet phototherapy for uremic pruritus. Lancet 1 : 781, 1981.
17. Wolff K, Gschnait F, Hönigsmann H, et al : Oral Photochemotherapy : Result, follow - up and pathology. Proceedings 2 nd Symposium on Psoriasis York Medical Books, New York 1976, pp 300 - 309.